63

42

SULLA FISIO-PATOLOGIA

DELLE

CAPSULE SOPRARENALI

Prima Comunicazione preventiva

PER IL

Prof. GUIDO TIZZONI

DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

BOLOGNA

TIPOGRAFIA GAMBERINI E PARMEGGIANI

1884

Dal Bullettino delle Scienze Mediche di Bologna, Serie VI, Vol. XIII.

I grandi progressi che hanno fatto in questi ultimi tempi la vivisezione e la tecnica istologica mi hanno indotto a riprendere nel corrente anno scolastico lo studio della fisio-patologia delle capsule soprarenali, nella speranza di giovare al concetto patologico del morbo di *Addisson* non solo, ma anche di portare un poco di luce alla embriologia, alla istologia ed alla fisiologia di questi organi.

A questo fine con una lunga serie di osservazioni e di esperimenti ho mirato a risolvere i seguenti quesiti: 1°, quali siano i rapporti delle capsule soprarenali col sistema nervoso cerebro-spinale e col sistema del simpatico; 2°, quale sia il modo di reazione delle capsule soprarenali agli stimoli; 3°, per qual processo abbia luogo la distruzione o il riassorbimento dei vari elementi che formano il parenchima di questi organi quando uno stimolo molto forte abbia

---

Letta alla Società Medico-Chirurgica di Bologna nella seduta scientifica delli 26 Maggio 1884.

alterata profondamente la loro vitalità; 4°, se sia possibile una riproduzione parziale o totale delle capsule soprarenali in seguito alla loro parziale o totale distruzione, e per qual processo abbia luogo la neoformazione dei nuovi elementi speciali della capsula; 5°, se possa aversi una vera ipertrofia di una capsula soprarenale quando uno solo di questi organi sia stato distrutto, e nel caso affermativo quali siano le parti della capsula specialmente interessate in questo processo, e da quali fatti istologici esso sia rappresentato; 6°, quali siano le modificazioni generali dell' organismo, sopratutto in riguardo alla pigmentazione della pelle e delle mucose, che tengono dietro alla distruzione di una o di ambedue le capsule.

Per queste ricerche dovendo praticare in molti casi l' asportazione parziale o totale di una o di tutte e due le capsule soprarenali, fu mia prima cura di modificare e perfezionare il metodo operatorio seguito dagl' altri sperimentatori, e in modo da render molto più sicuri i risultati di questa operazione senza sacrificare un numero troppo grande di animali. E dopo molti tentativi sono riuscito finalmente a ridurre l' asportazione delle capsule soprarenali ad una vera operazione metodica, non molto più grave di quelle che in patologia sperimentale si praticano su altri visceri addominali (fegato, milza, reni). Senza riportare adesso tutte le particolarità del metodo operatorio che io metto in pratica, e che saranno largamente esposte nell' intera Memoria, dirò solo, come l' operazione venga eseguita dalla regione lombare, e come una volta messa allo scoperto la capsula si faccia scappar fuori e si svuoti il suo involucro fibroso del parenchima che contiene, che in forma di una poltiglia bianco-giallastra può essere abbandonato nella cavità peritoneale o portato fuori della ferita. Con questo metodo in 6-8 minuti e non più si riesce a distruggere una capsula soprarenale, senza che soprag-

giunga a questa operazione nessun accidente immediato o secondario, specialmente se questa fu condotta con tutte le precauzioni antisettiche del *Lister*, e se l'animale venne mantenuto in buone condizioni igieniche.

Con questo metodo si riesce facilmente a praticare tanto l' asportazione parziale quanto l' asportazione totale delle capsule soprarenali, senza grandi differenze nella difficoltà e nella gravezza dell' operazione per la capsula destra e per la sinistra. E che realmente con il processo operatorio che io propongo sia possibile di distruggere completamente le capsule soprarenali, di questo ho avuto occasione di convincermene molte volte, sia durante l' operazione, sia esaminando dopo trascorso un certo tempo i risultati dello esperimento. A destra però è più difficile che a sinistra di ottenere la *distruzione completa primitiva* della capsula, per i rapporti di quest' organo con la parete della cava, e per le difficoltà di portar via quelle cellule della sostanza corticale che quasi s' infiltrano e formano un tutto unico con le pareti di quel vaso; ciò che non impedisce del resto che anche da questo lato si possa aver *una distruzione completa secondaria* di quest' organo per la necrobiosi alla quale soggiaciono i pochi elementi residui del parenchima per il processo reattivo locale.

L' animale preso a soggetto di questo studio è stato il coniglio, prescegliendo quando mi fu possibile animali piccoli e robusti (del peso di un kil. all' incirca), giacchè in questi, per il minore sviluppo delle masse muscolari, l' operazione riesce assai più facile e spedita che negl' animali maggiormente sviluppati.

Degl' animali operati fino ad oggi ne sono vissuti 31; fra questi se ne hanno a pelame bianco, a pelame grigio, e a pelame nero, o con le combinazioni più svariate di questi colori. La durata dell' operazione oscilla fino alla data della presente comunicazione fra giorni 21 e giorni

219. Di questi 31 animali, 18 sono stati operati di asportazione della capsula destra, 8 della sinistra e 5 da ambidue i lati, e di questi uno successivamente e alla distanza di giorni 20 fra le due operazioni, gl' altri operati da ambidue i lati nella stessa seduta. Quando ho praticato l' operazione da un solo lato ho prescelto il destro, perchè sulla guida della cava è molto più facile di rintracciare il punto nel quale si trovava la capsula ed esaminare al microscopio ciò che in questa parte è avvenuto.

Di tutti questi animali finora non ne ho uccisi che 5; quindi la presente comunicazione più che altro si limita a riferire i fatti grossolani, macroscopici, che ho potuto osservare in questi esperimenti, e ad accennare solo quel poco che mi fu dato rilevare alla sezione o col microscopio in quel numero ristretto di animali che furono sacrificati o in quelli che morirono da sè entro 20 giorni dalla praticata operazione.

Negl' animali che sono morti in seguito all' asportazione di una o di ambedue le capsule soprarenali, non ho mai osservato quel complesso di fenomeni nervosi descritti come speciali di quest' operazione dal *Brown-Séquard*. La massima parte di questi animali è morta per estese suppurazioni sottocutanee e intermuscolari, che formavano in queste parti come uno strato denso di pus, a guisa di una falsa membrana, la quale interessava buona parte della regione del dorso. Solo in pochi conigli ho notato contrattura di uno degli arti, anteriori o posteriori, che in alcuni casi spariva poco a poco e dopo alcuni giorni, mentre in altri era seguita da paralisi e da morte. All' autopsia ho trovato in questi animali un essudato meningeo e un rammollimento del midollo spinale, senza che per ora voglia e possa stabilire da ciò un rapporto diretto fra la lesione delle capsule e quella dei centri nervosi.

Salvo queste poche eccezioni, nella maggioranza dei casi l' operazione non è nè accompagnata nè seguita da nessun accidente grave; l' animale se non è profondamente eterizzato dà segno di vivo dolore solo quando si tocca e si afferra la capsula, ma appena terminato l' atto operatorio e risvegliato dal sonno, si muove e mangia come un animale sano, e si mantiene in perfetta salute per tutta la durata dell' esperimento.

Nei casi molto favorevoli, anche di operazioni praticate nella stessa seduta dai due lati, la febbre traumatica, o manca affatto, o è molto mite, e la ferita o le ferite riuniscono per prima intenzione; mentre in quegli animali nei quali si sviluppa un processo suppurativo locale, alla febbre traumatica, più alta che nei casi precedenti, tien dietro la febbre suppurativa, che cade quando la suppurazione accenna a diminuire.

La nutrizione dell' animale non risente niente di questo atto operatorio, anche se esteso alle due capsule in una sola seduta: ed infatti, ad eccezione dei casi nei quali si ebbe un' abbondante suppurazione della ferita, il peso del corpo si trovò cresciuto anche 8 giorni dopo che fu praticato l' esperimento, e seguitò a crescere nei successivi.

L' andamento dell' operazione poi non venne per niente modificato dall' abbandonare il parenchima delle capsule soprarenali in forma di una densa poltiglia all' assorbimento peritoneale; in molti animali, nei quali il parenchima di una o di ambedue le capsule venne riversato nel cavo peritoneale, ho avuto una guarigione più pronta che negl' altri, e senza che l' assorbimento di questo succo delle capsule soprarenali, del quale non era possibile di trovare più nessuna traccia nel peritoneo quando l' animale fu ucciso, modificasse per niente l' andamento della temperatura o disturbasse in altro modo la salute di quello.

Quindi una volta che si può forzare un coniglio a riassor-

bire le sue capsule soprarenali senza che con questo si produca nessun fenomeno di autointossicazione, ciò esclude in modo assoluto che questi organi contengano un veleno, e che il morbo di *Addisson* sia una cachessia da alterata secrezione delle capsule soprarenali, come vorrebbe taluno, il prodotto cioè di un' autointossicazione, o della ritenzione nel sangue di quei principî che nelle condizioni normali le capsule stesse dovrebbero separare, e dove si ritroverebbero perciò in forma di una sostanza tossica. Con questo non voglio negare che dalle capsule soprarenali convenientemente manipolate non si possa estrarre una sostanza venefica, come taluno ha messo oramai fuori di discussione, ma solo affermare che questa sostanza non esiste bell' e formata durante la vita, e che si produce solo quando i loro elementi speciali vengano tolti dalle condizioni naturali della loro esistenza.

Trascorso un certo tempo dall' accennata operazione, si osserva in alcuni animali una pigmentazione bruna delle labbra, delle narici e della mucosa del cavo orale e del naso, senza che si possa apprezzare in pari tempo una modificazione del colore del pelo o della pelle. A questo riguardo il primo fatto che viene in scena e che colpisce l' occhio dell' osservatore anche ad un' osservazione molto superficiale, si è una colorazione bruna del muso, come se l' animale avesse trugolato e si fosse imbrattato il muso con carbone o con polvere nera. Questa colorazione bruna del muso è data da una grossa linea scura che circoscrive la bocca ed il naso nel punto nel quale cessa il pelo più lungo e comincia la peluria, e che dal lato delle narici si continua sul setto di queste e sui due rigonfiamenti della mucosa che stanno aí lati del setto, dove l' accennata colorazione si fa anche più scura: questa linea bruna termina assai bruscamente dal lato della mucosa, mentre da quello della pelle si perde ad una certa distanza dalla bocca e

dal naso come in una sfumatura. Più tardi a questa colorazione del muso si aggiungono altre chiazze pigmentarie nella mucosa del cavo orale e in quella delle narici. Queste hanno sede ordinariamente verso il bordo libero del labbro inferiore, e tanto dal lato della mucosa, quanto da quello della pelle, nella porzione libera della faccia inferiore della lingua, nella mucosa del palato duro e in quella delle narici; cominciano come piccoli punti color tabacco, i quali a misura che ingrandiscono si fondono fra di loro, si fanno sempre più bruni, del colore del bronzo, onde assumono ben presto tutti i caratteri della pigmentazione del morbo di *Addisson*. Le macchie che si trovano nel labbro inferiore alcune volte sono isolate, altre volte, ciò che succede assai spesso, partono dalla linea scura che circoscrive la bocca. Tali pigmentazioni della mucosa orale arrivano alcune volte a delle proporzioni molto rilevanti. Possiedo ad esempio un animale il quale oltre a presentare delle grosse macchie scure, bronzine, nel labbro inferiore, e delle grosse macchie dello stesso colore nel palato duro, delle quali verso la faringe non può distinguersi la fine, mostra circa i due terzi della porzione libera della faccia inferiore della lingua colorati in nero. Anche la pigmentazione dello scroto degl' animali ai quali è stata estirpata una o ambedue le capsule soprarenali si fa molto più scura di quella di animali che non subirono nessuna operazione; a questo riguardo però non posso esprimere un giudizio troppo assoluto non avendo prima dell' atto operatorio esaminate queste parti. Invece per le pigmentazioni della bocca e del naso posso affermare con tutta certezza che esse non preesistevano alla praticata operazione, avendo in ciascun caso, prima di distruggere le capsule surrenali, esaminato con molta cura la colorazione della mucosa delle narici e del cavo orale; che anzi con la continua sorveglianza di queste parti ho potuto deter-

minare che la modificazione del loro colore avviene solo verso il 70° giorno dell' esperimento.

Quello che mi sembra sia ancora più interessante si è che nei miei animali ho potuto osservare questa anormale pigmentazione, così quando una sola capsula era stata distrutta, come quando erano state distrutte tutte e due. Nel caso poi della distruzione di una sola capsula le macchie pigmentarie si trovano esclusivamente o prevalentemente dal lato operato. Questo però non intendo affermare in modo assoluto, giacchè accade qualche volta che alcune di queste chiazze scure compariscono verso la linea mediana del corpo e nel loro accrescimento si diffondono anche al lato non operato.

Degl' animali da me operati molti presentano fin d' ora la colorazione bruna dei contorni della bocca e delle narici; quelli però che hanno le macchie caratteristiche della mucosa orale non sono che 4; 3 dei quali sono operati da 85 giorni di estirpazione della capsula soprarenale destra, mentre il 4° ha avuto da 87 giorni distrutta la capsula destra e da 67 giorni la sinistra.

Per rapporto al mantello dell' animale finora non presentarono in modo caratteristico l' accennata pigmentazione che i conigli a pelame grigio e a pelame nero, mentre nessuna modificazione nel colore del muso e della mucosa orale hanno mostrato dei conigli albini che furono operati dallo stesso numero di giorni dei primi.

Con tutto questo adunque si dimostra sperimentalmente: 1°, qual parte abbiano le capsule surrenali nella distribuzione del pigmento; 2°, come delle variazioni nel colore della pelle e delle mucose possano avvenire per distruzione di una sola o di ambedue le capsule; 3°, come all' infuori di questa anormalità nella distribuzione del pigmento gli animali (conigli) ai quali è stata estirpata una o ambidue le capsule soprarenali si mantengono perfettamente sani,

adempiendo regolarmente a tutte le loro funzioni fisiologiche, e possono vivere a lungo. Quindi l' alterata distribuzione del pigmento è il solo fatto che si può ottenere sperimentalmente con la lesione delle capsule surrenali, senza che si riesca mai a riprodurre con questa operazione l' intiero quadro clinico del morbo di *Addisson*. Ora, nonostante il valore quasi patognomonico che accordano i pratici alle macchie bronzine della bocca, non possiamo ammettere certamente che la forma morbosa di quest' affezione consista sola in tale pigmentazione anormale di alcune parti del corpo, e prendere in considerazione negli studi sperimentali solo un sintoma anzi che l' intiera forma patologica e clinica.

Per quanto riguarda le modificazioni istologiche della parte operata, dai pochi animali finora sacrificati posso concludere solamente che in alcuni casi non si trova più nessun resto della capsula soprarenale operata, meno un poco d' inspessimento del connettivo della parete della cava nel punto nel quale quell' organo s' inseriva, che in altri la capsula soprarenale parzialmente o totalmente distrutta è sostituita per intiero da un tessuto connettivo, e che in altri finalmente si ha rigenerazione della parte asportata.

Nel secondo caso, dopo riassorbito il coagulo, l' involucro fibroso della capsula si riempie di un tessuto connettivo di neoformazione con grosse cellule granulose, come quelle che si trovano nei rammollimenti del cervello, e con numerosissime cellule giganti, e in mezzo a questo tessuto si distruggono successivamente le poche cellule residue del parenchima di quest' organo, quando queste non furono completamente asportate nella operazione, e si producono in ultimo delle grosse chiazze di sostanza caseosa. Ciò dimostra che con lo sgusciamento completo o incompleto delle capsule surrenali si possono ottenere in questi organi

infiammazioni caseose simili a quelle che il *Nothnagel* ha ottenuto per mezzo del loro schiacciamento, e prova inoltre che le cellule giganti e la sostanza caseosa nelle capsule surrenali non sono sempre espressione di un processo tubercolare. Ritengo poi che tali cellule giganti abbiano la stessa significazione e la stessa maniera di sviluppo di quelle che si trovano nelle neoformazioni connettive di recente produzione, come di quelle che si formano attorno a corpi estranei, a pezzi di carta messi nel peritoneo ad esempio; e credo perciò che la presenza delle cellule giganti nelle alterazioni naturali delle capsule surrenali si possa avere non solo nella tubercolosi di quest' organo, ma ancora ogni qualvolta per un processo patologico non tubercolare qualsiasi (infiammazione) si abbia il riassorbimento del loro parenchima.

Intorno alla rigenerazione delle capsule surrenali finora ho potuto osservarla in due casi, e cioè in un coniglio operato da giorni 144 e in uno operato da giorni 26. Nel primo di questi io trovava alla sezione, nel posto della capsula surrenale sinistra che era stata per buona parte distrutta durante l' operazione, una capsula surrenale identica per forma, grandezza, colore e struttura ad una capsula normale. Nel secondo trovava in luogo della capsula destra, distrutta pure per buona parte durante l' operazione, un piccolo nodettino con attivissima neoformazione degl' elementi parenchimatosi di quest' organo, e tanto di quelli della sostanza corticale quanto di quelli della sostanza midollare. Nel connettivo poi che circondava il parenchima della capsula surrenale in via di sviluppo si notava un finissimo intreccio di grossi filamenti del simpatico, provvisti nel loro decorso di numerosissime cellule ganglionari isolate o radunate in forma di ganglietti, e dei quali filamenti alcuni si mettevano in rapporto con quelle parti della capsula nelle quali la neoformazione del parenchima

di quest' organo era più attiva. Niente finora ho potuto stabilire intorno alla istogenesi dell' accennata neoformazione.

Quanto alle modificazioni della capsula surrenale rimasta in posto quando uno di questi organi solamente è stato distrutto per intiero, per ora posso dire soltanto che alcune di queste modificazioni, come il suo ingrossamento ad esempio, si fanno più a spese della sostanza corticale che della midollare.

Ulteriori osservazioni verranno a dimostrare se l' anormale pigmentazione delle mucose che ho trovato avvenire in seguito alla distruzione di una o di ambedue le capsule sia in rapporto diretto con le alterazioni o con la mancata funzione di questi organi, ovvero sia legata ad alterazioni che dalle capsule si sono diffuse ad altre parti, vuoi al simpatico, vuoi al midollo spinale. Egualmente, ulteriori ricerche spero verranno a render nota la ragione per la quale in alcuni esperimenti non si ottenga la pigmentazione bruna della mucosa del cavo orale, e a farci conoscere se ciò dipenda da rigenerazione dell' organo o degl' organi distrutti o da ipertrofia di uno di quelli rimasti in posto quando una sola delle capsule fu operata.

Letta questa comunicazione, il Prof. *Tizzoni* presenta alla Società alcuni dei suoi animali operati di distruzione di una o di ambedue le capsule, e per confronto alcuni animali che non subirono nessuna operazione, mostrando fra i primi l' anormale colorazione scura del muso e la colorazione bronzina della mucosa del cavo orale nei conigli operati da molto tempo, e facendo rilevare come questa colorazione manchi nei conigli albini operati dallo stesso numero di giorni dei precedenti, e come manchi pure nei conigli a pelame grigio o nero che non sorpassarono il 50° giorno d' esperimento.